

SU1137698

Publication Title:

PROCESS FOR PREPARING CIS-
DIAMINODICHLORODIHYDROXOPLATINUM(IV)

Abstract:

Abstract not available for SU1137698 Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>



(19) **SU** ⁽¹¹⁾ **1 137 698** ⁽¹³⁾ **A1**
(51) МПК⁶ **C 01 G 55/00**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО
ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ
СССР**

(21), (22) Заявка: 3651749/26, 17.10.1983
(46) Дата публикации: 27.09.1996
(56) Ссылки: Черняев И.И., Красовская Н.Н., О
геометрической изометрии
дигидроксодиаминохлоридов
четырёхвалентной платины. - Неорганическая
химия, 1958, т.3, с.2025.

(71) Заявитель:
МГУ им. М.В.Ломоносова
(72) Изобретатель: Желиговская Н.Н.,
Красовская Е.П.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЦИС-ДИАММИНДИХЛОРОДИГИДРОКСОПЛАТИНЫ (IY)

(57) Способ получения
цис-диамминдихлоридигидроксоплатины (IV),
включающий обработку суспензии
цис-диамминдихлороплатины (II) 25 - 30%-ной
перекисью водорода с последующим
отделением твердого остатка, растворением
его в минеральной кислоте и осаждением

целевого продукта, отличающийся тем, что, с
целью повышения чистоты целевого
продукта, отработку
цис-диамминдихлороплатины (II) ведут при 60 -
80°C, в качестве минеральной кислоты
используют серную или фосфорную кислоту и
осаждают целевой продукт щелочью.



(19) **SU** ⁽¹¹⁾ **1 137 698** ⁽¹³⁾ **A1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 01 G 55/00**

STATE COMMITTEE
FOR INVENTIONS AND DISCOVERIES

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 3651749/26, 17.10.1983

(46) Date of publication: 27.09.1996

(71) Applicant:
MGU im. M.V.Lomonosova

(72) Inventor: Zheligovskaja N.N.,
Krasovskaja E.P.

(54) **PROCESS FOR PREPARING CIS- DIAMINODICHLORODIHYDROXOPLATINUM(IV)**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: process for preparing cis-diaminodichlorodihydroxoplatinum (IV) comprises treating cis-diaminodichloroplatinum (II) suspension with 25-30 hydrogen peroxide, separating

solid residue, dissolving it in mineral acid and precipitating the desired product. Cis-diaminodichloroplatinum (II) is treated at 60-80 C. Mineral acid is sulfuric or phosphoric acid and the desired product is precipitated with alkali. EFFECT: improved purity of the desired product.

S U 1 1 3 7 6 9 8 A 1

S U 1 1 3 7 6 9 8 A 1

Изобретение относится к способам получения соединений платины, в частности цис-диамминдихлородиgidроксоплатины (IV) $[Pt(NH_3Cl)_2(OH)_2]$ проявляющей противоопухолевую активность.

Известен способ получения цис-диамминдихлородиgidроксоплатины (IV), включающий обработку суспензии цис-диамминдихлороплатины (II) $[Pt(NH_3Cl)_2]$ избытком 10-20%-ной перекиси водорода при 40°C с последующим выделением целевого продукта кристаллизацией [1] Выход 40-80%.

Недостатками способа являются низкий выход и низкая чистота целевого продукта.

Наиболее близким по технической сущности и достигаемому результату является способ, включающий обработку суспензии цис-диамминдихлороплатины (II) 25-30%-ной перекисью водорода при комнатной температуре с последующим отделением твердого остатка, растворением его в азотной кислоте и осаждением целевого продукта раствором аммиака [2] Выход 75-80%.

Использование азотной кислоты приводит к тому, что часть аквагрупп в условиях высокой концентрации аквакомплекса замещается на NO_3 -ионы с образованием нитратокомплекса $[Pt(NH_3Cl)_2(NO_3)_2]$.

Добавление NH_4OH во второй стадии переосаждения приводит к тому, что NO_3 -ионы легко замещаются на NH_3 -группы. Таким образом происходит загрязнение целевого продукта нитратом тетраамминдихлороплатины (IV) $[Pt(NH_3Cl)_2(NH_3)_2](NO_3)_2$.

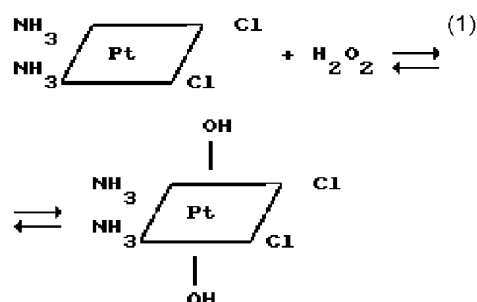
Проведение процесса при комнатной температуре не приводит к полному окислению большей навески исходного вещества. Оставшийся комплекс двухвалентной платины, далее окисляясь в азотной кислоте, приводит к образованию нитратокомплекса $[Pt(NH_3Cl)_2(NO_3)_2]$ который при растворении в аммиаке также переходит в тетраамминдихлороплатину (IV) $[Pt(NH_3Cl)_2(NH_3)_2]$ загрязняющую целевой продукт (таблица).

Целью изобретения является повышение чистоты целевого продукта.

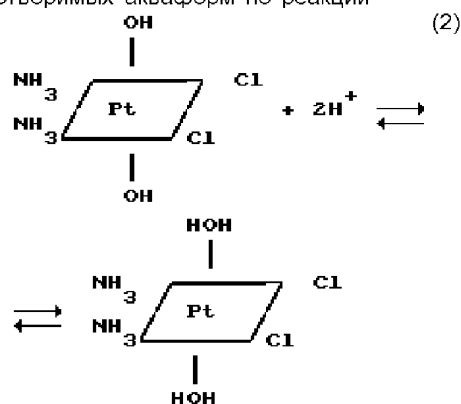
Поставленная цель достигается описываемым способом получения цис-диамминдихлородиgidроксоплатины (IV), включающим обработку суспензии цис-диамминдихлороплатины (II) 25-30%-ной перекисью водорода при 60-80°C с последующим отделением твердого остатка, растворением его в серной или фосфорной кислоте и осаждением целевого продукта щелочью.

Отличие предложенного способа заключается в том, что обработку цис-диамминдихлороплатины (II) ведут при 60-80°C, в качестве минеральной кислоты используют серную или фосфорную кислоты и осаждают целевой продукт щелочью.

Сущность способа заключается в следующем. При обработке водной суспензии цис-диамминдихлороплатины (II) 25-30%-ной перекисью водорода при 60-80°C протекает быстрее и количественное окисление исходного вещества по реакции



с образованием цис-диамминдихлородиgidроксоплатины (IV), выделяющейся в виде мелкокристаллического осадка при охлаждении раствора. Полученный продукт загрязнен перекисными соединениями платины, для очистки от которых к нему добавляют серную или фосфорную кислоту до полного растворения осадка. При этом происходит образование хорошо растворимых акваформ по реакции



и разрушение примесей пергидроксокомплексов. Далее к полученному раствору приливают водный раствор гидроксида натрия или калия до pH 8-9, что приводит к нейтрализации кислоты $[Pt(NH_3Cl)_2(H_2O)_2]^{2+}$ и выделению в осадок чистой цис-диамминдихлородиgidроксоплатины (IV).

По сравнению с азотной кислотой, применяемой в способе-прототипе, серная и фосфорная кислоты обладают следующими преимуществами. Сульфат- и фосфат-ионы являются очень слабыми комплексообразователями и получение координационных соединений платины с внутрисферными HSO_4^- , SO_4^{2-} , $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} -ионами требует жестких условий. Нами было показано методами изомольных серий и молярных отношений, что эти ионы оксокислот не вступают во внутреннюю сферу цис-диамминдихлородиgidроксоплатины (IV), поэтому не происходит загрязнения целевого продукта сульфатными и фосфатными комплексами платины. Применение других кислот (кроме серной и фосфорной) приводит к снижению выхода и чистоты целевого продукта: в растворе соляной кислоты происходит быстрое и необратимое замещение OH^- -групп на Cl^- -ионы; муравьиная, уксусная, щавелевая кислоты являются слабыми кислотами и обладают восстанавливающим действием.

Применение водного раствора щелочи вместо раствора аммиака исключает

возможность образования тетраамминкомплексов, а возможность доведения pH реакционной смеси до 8-9 способствует более полному выделению цис-диамминдихлородицидгидроксоплатины (IV). Таким образом, замена аммиака на щелочь позволяет повысить не только чистоту, но и выход целевого продукта.

При проведении реакции окисления при температуре ниже 60 °C комплекс двухвалентной платины окисляется не полностью, при этом целевой продукт загрязняется исходным веществом. Нагревание реакционной смеси до температуры выше 80 °C приводит к образованию значительного количества оловых соединений (Pt O Pt), которые не растворяются в кислоте, что также приводит к снижению чистоты целевого продукта.

Пример 1. 10 г $[Pt(NH_3Cl)_2]$ ($3,3 \cdot 10^{-2}$ моль) в 30 мл воды смешивают с 15 мл 30% -ной H_2O_2 ($14,5 \cdot 10^{-2}$ моль). Реакционную смесь помещают в высокий стакан и нагревают на водяной бане при температуре 60 °C, периодически ее перемешивая. Через 40 мин реакция полностью заканчивается. Смесь охлаждают до комнатной температуры. Выделившийся мелкокристаллический осадок желтого цвета $[Pt(NH_3Cl)_2(OH)_2]$ отфильтровывают и промывают водой. К суспензии осадка в 20 мл воды при помешивании приливают 0,5 н. H_2SO_4 до полного растворения осадка. К отфильтрованному сернокислому раствору комплекса по каплям добавляют свежеприготовленный концентрированный раствор NaOH до pH 8-9. При этом выпадает ярко-желтый осадок цис-диамминдихлородицидгидроксоплатины (IV). Выход вещества 9,7 г, что составляет 87% от теории. Чистота 99,6%

Пример 2. 20 г $[Pt(NH_3Cl)_2]$ ($6,6 \cdot 10^{-2}$ моль) в 40 мл воды смешивают с 20 мл 30% -ной H_2O_2 ($19,4 \cdot 10^{-2}$ моль). Реакционную смесь помещают в высокий стакан и нагревают на водяной бане при 80 °C, периодически ее помешивая. Через 30 мин реакция заканчивается. Смесь охлаждают до комнатной температуры. Выделившийся мелкокристаллический осадок желтого цвета $[Pt(NH_3Cl)_2(OH)_2]$ отфильтровывают и промывают водой. К суспензии осадка в 30 мл воды при помешивании приливают 1 н. H_2SO_4 до полного растворения осадка. К отфильтрованному раствору по каплям добавляют концентрированный раствор NaOH до pH 8-9. При этом выпадает ярко-желтый осадок цис-диамминдихлородицидгидроксоплатины (IV). Выход вещества 18,8 г, что составляет 84% от теории. Чистота 99,4%

Пример 3. 20 г $[Pt(NH_3Cl)_2]$ ($6,6 \cdot 10^{-2}$ моль) в 40 мл воды смешивают с 20 мл 30% -ной H_2O_2 ($13,4 \cdot 10^{-2}$ моль). Реакционную смесь помещают в высокий стакан и нагревают на кипящей водяной бане при 80 °C, периодически ее перемешивая. Через 30 мин реакция заканчивается. Смесь охлаждают до комнатной температуры. Выделившийся мелкокристаллический осадок желтого цвета $[Pt(NH_3Cl)_2(OH)_2]$ отфильтровывают и

промывают водой. К суспензии осадка в 30 мл воды приливают фосфорную кислоту до полного растворения осадка. К отфильтрованному раствору по каплям добавляют концентрированный раствор KOH до pH 8-9. При этом выпадает ярко-желтый осадок

цис-диамминдихлородицидгидроксоплатины (IV). Выход 18,6 г, что составляет 83% от теории. Чистота 99,0%

Пример 4. 10 г $[Pt(NH_3Cl)_2]$ ($3,3 \cdot 10^{-2}$ моль) в 30 мл воды смешивают с 15 мл 30% -ной H_2O_2 ($14,5 \cdot 10^{-2}$ моль). Реакционную смесь помещают в высокий стакан и нагревают на водяной бане при 40 °C, периодически ее перемешивая. Через 1,5 ч реакцию заканчивают. Выделившийся осадок желтого цвета $[Pt(NH_3Cl)_2(OH)_2]$ отфильтровывают и промывают водой. К суспензии осадка в 20 мл воды при перемешивании приливают 0,5 н. H_2SO_4 . Осадок с трудом растворяется через несколько часов. К отфильтрованному сернокислому раствору комплекса по каплям добавляют концентрированный раствор NaOH до pH 8-9. При этом выпадает зеленовато-желтый осадок цис-диамминдихлородицидгидроксоплатины (IV). Выход вещества 7,7 г, что составляет 69% от теории. Согласно рентгенофазовому и хроматографическому анализу цис-диамминдихлородицидгидроксоплатина (IV) содержит соль Пейроне.

Пример 5. 20 г $[Pt(NH_3Cl)_2]$ ($6,6 \cdot 10^{-2}$ моль) в 40 мл воды смешивают с 20 мл 30% -ной H_2O_2 ($19,4 \cdot 10^{-2}$ моль). Реакционную смесь помещают в высокий стакан и нагревают на кипящей водяной бане при температуре 95 °C, периодически ее перемешивая. Реакция проходит очень бурно, происходит вспенивание и разбрызгивание раствора. Через 20 мин реакция заканчивается. Выделившийся зеленовато-желтый осадок отфильтровывают и промывают водой. К суспензии осадка в 30 мл воды приливают 0,5 н. H_2SO_4 . Осадок с трудом растворяется через несколько часов. К отфильтрованному раствору по каплям добавляют концентрированный раствор NaOH до pH 8-9. При этом выпадает желтый осадок цис-диамминдихлородицидгидроксоплатины (IV). Выход вещества составляет 8,0 г, что соответствует 72% от теории. Чистота 99,2%

Чистота целевого продукта подтверждена данными физико-химических исследований (см. таблицу), а также методом газожидкостной хроматографии (УФ-детектор, $\lambda = 220$ нм), согласно которому единственной химической формой в образцах является

цис-диамминдихлородицидгидроксоплатина (IV). Технико-экономическая эффективность предложенного способа обусловлена повышением чистоты получаемого целевого продукта, что гарантирует воспроизводимость результатов при биологических испытаниях и делает возможным его применение в медицине в качестве противоопухолевого препарата. TTT1 TTT2

Формула изобретения:

Способ получения цис-диамминдихлородицидгидроксоплатины (IV), включающий обработку суспензии цис-диамминдихлороплатины (II) 25-30%-ной

перекисью водорода с последующим отделением твердого остатка, растворением его в минеральной кислоте и осаждением целевого продукта, отличающийся тем, что, с целью повышения чистоты целевого

продукта, отработку цис-диамминдихлорплатины (II) ведут при 60-80°C, в качестве минеральной кислоты используют серную или фосфорную кислоты и осаждают целевой продукт щелочью.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

S U 1 1 3 7 6 9 8 A 1

S U 1 1 3 7 6 9 8 A 1

Физико-химические характеристики целевого продукта, полученного описываемым способом

| Внешний вид под микроскопом | Данные элементного анализа | | Поведение при нагревании по дериватографическим данным | Поведение в водном растворе | Электр. спектры поглощения | Полосы поглощения в ИК-спектре (ν , см^{-1}) | Рентгеноструктурный анализ | | Хроматографические характеристики |
|--|----------------------------|---------------|--|---|--|--|--------------------------------------|---------------------------------|---|
| | найдено | вычисл. | | | | | d , Å | I | |
| Однородные, хорошо сформированные кристаллы желтого цвета; по форме правильно образованные квадраты Крупность кристаллов: основная фракция 0,1-0,4 мк небольшое количество 0,01-0,1 мк | Pt, % 58,7 58,3 | Pt, % 58,5 | Разложение начинается при 160 град. C; присутствуют пики, соответствующие термическим эффектам 160°-эндо- 250°-эндо- 310°-экзо- 350°-эндо- | Растворимость в воде при 20°C 0,1 мас. % 10^{-3} м/л растворы pH=5,8 $\mu=3,2 \text{ ом}^{-1} \text{ см}^2$ | $\lambda=220 \text{ нм}$ $\varepsilon=1,7 \cdot 10^4$ | $\nu(\text{OH})3515$ $\nu(\text{NH})3260$ $\delta(\text{NH})1590$ $\delta(\text{NH})1360$ $\delta(\text{OH})1240$ $\nu(\text{NH})910$ $\nu(\text{PtO})560$ $\nu(\text{PtN})450$ $\nu(\text{PtCl})330$ $\delta(\text{PtN})270$ | 6,12 5,64 5,15 4,46 3,81 | 0,3 1,0 1,0 0,7 0,9 | Rf \neq 0,26 в системе н-бутанол-уксусная к-та -вода 50:10:15 бумага FILTRAK FN18 детекция парами йода |
| | Cl, % 21,2 20,8 | Cl, % 21,0 | | | | | | | |
| | N, % 8,1 8,6 | N, % 8,4 | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

Продолжение таблицы

| Внешний вид под микроскопом | Данные элементного анализа | | Поведение при нагревании по дериватографическим данным | Поведение в водном растворе | Электр. спектры поглощения | Полосы поглощения в ИК-спектре (ν , см ⁻¹) | Рентгеноструктурный анализ | | Хроматографические хар-ки |
|--|----------------------------|---------|--|--|----------------------------|---|----------------------------|----------|---------------------------|
| | найденно | вычисл. | | | | | d, Å | θ | |
| Физико-химические характеристики целевого продукта, полученного по способу-прототипу | | | | | | | | | |
| Смесь кристаллов желтого и белого цветов переменного состава | образец 1 | | Разложение начинается при 120°C | Растворимость в воде при 20°C 0,5 мас. % | - | - | - | - | - |
| | Pt, % | 57,78 | | | | | | | |
| | Cl, % | 19,3 | | | | | | | |
| | N, % | 8,9 | | | | | | | |
| | образец 2 | | | | | | | | |
| | Pt, % | 55,2 | | | | | | | |
| | Cl, % | 17,6 | | | | | | | |
| | N, % | 9,2 | | | | | | | |